

Traitements des maladies allergiques : thérapeutiques classiques et nouvelles

Les antihistaminiques sont principalement indiqués dans la rhinite allergique et dans l'urticaire aiguë ou chronique. L'immunothérapie spécifique (avec les progrès liés à la voie sublinguale) est efficace pour traiter les allergies respiratoires (rhinite et asthme) et pour prévenir les accidents anaphylactiques aux piqûres d'hyménoptères. Enfin, les anticorps monoclonaux anti-IgE sont réservés à l'asthme sévère allergique.

Laurent Têtu, Alain Didier *

Plusieurs thérapeutiques sont utilisables pour soulager les symptômes des patients allergiques. Certaines, comme les corticoïdes administrés par voie locale ou générale, ont une action très large, non spécifique, sur la réaction inflammatoire, qu'elle soit allergique ou non, et, par voie de conséquence, des indications étendues bien au-delà des seules pathologies allergiques. Dans ce chapitre, nous n'envisagerons que les traitements dont les mécanismes d'action ciblent directement des acteurs cellulaires ou humoraux de la réaction allergique IgE-dépendante (dépendante des immunoglobulines E) et dont les indications concernent quasi exclusivement la prise en charge des maladies allergiques. Cela nous conduira à envisager successivement les antihistaminiques, thérapeu-

tiques classiques mais en évolution permanente, la désensibilisation ou immunothérapie spécifique qui connaît une nouvelle jeunesse avec l'avènement de la voie sublinguale, et les anticorps monoclonaux anti-IgE, véritable nouvelle classe thérapeutique issue des biotechnologies.

ANTIHISTAMINIQUES

L'histamine est un médiateur dont le rôle est essentiel au cours des maladies allergiques. Synthétisée et stockée dans les polynucléaires basophiles et les mastocytes, mais aussi potentiellement synthétisée par toute une série de cellules d'origine hématopoïétique et par certaines cellules de l'estomac, elle est libérée rapidement lors de la

* Clinique des voies respiratoires, CHU de Toulouse, hôpital Larrey, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 9
Courriel : didier.a@chu-toulouse.fr

CE QUI EST NOUVEAU

- L'utilisation rationnelle des antihistaminiques dans le traitement des rhinites allergiques et de l'urticaire en utilisant les recommandations de prise en charge de ces affections.
- La validation de la désensibilisation sublinguale dans le traitement des allergies respiratoires (rhinite et asthme).
- La démonstration du concept thérapeutique d'anticorps anti-IgE par leur utilisation, avec succès, dans la prise en charge de l'asthme allergique sévère non contrôlé.

rencontre allergène-anticorps au cours de la réaction allergique IgE-dépendante.¹ L'histamine exerce de nombreuses actions biologiques en activant différents récepteurs spécifiques cellulaires. À ce jour quatre types de récepteurs (H1, H2, H3 et H4) ont été identifiés et localisés. Du fait des effets physiologiques résultant de leur stimulation au cours de la réaction allergique, les antihistaminiques utilisés en thérapeutique anti-allergique sont destinés à agir sur les récepteurs H1.

L'utilisation des antihistaminiques H1 en thérapeutique est déjà ancienne. En effet, la première molécule fut identifiée par Bovet et Staub en 1937 et, en 1942, Halpern rapporta la première administration de l'Antergan (N-1-N-diméthyl-N-1-benzyl-N-phényl-éthylénediamine) chez l'homme. Depuis cette période, de nombreuses molécules ont été développées avec de nouveaux produits de plus en plus dépourvus d'effets secondaires anticholinergiques et sédatifs, et dotés, pour certains, de propriétés antiallergiques élargies. Cela explique que les antihistaminiques restent au premier plan des thérapeutiques prescrites en allergologie.

Classification des antihistaminiques H1

Il est habituel de distinguer les antihistaminiques H1 de première génération et les antihistaminiques plus récents, dits de deuxième génération.

Les antihistaminiques de première génération, chlorphéniramine ou chlorphénamine, dichlorhydrate d'hydroxyzine, diphénhydramine, prométhazine, ont une durée d'action plus courte, des effets sédatifs fréquents et une faible sélectivité, entraînant des effets anticholinergiques et anti-sérotoninergiques.

Les antihistaminiques de deuxième génération, méquitazine, cétirizine, ébastine, terféndine et son métabolite actif fexofénadine, loratadine, mizolastine, ont une durée d'action plus longue. Dans l'ensemble, ils sont peu ou pas sédatifs et possèdent une bonne sélectivité pour les récepteurs H1.

La desloratadine et la lévocétirizine peuvent être considérées comme des perfectionnements pharmacologiques

de molécules déjà existantes. Dans les deux cas, l'objectif poursuivi est l'amélioration de la sélectivité vis-à-vis des récepteurs, permettant de limiter la variabilité des réponses thérapeutiques d'un patient à l'autre tout en diminuant encore la fréquence des effets secondaires et le risque d'interaction médicamenteuse.

Mode d'action des antihistaminiques H1

La pharmacocinétique des antihistaminiques H1 est variable en fonction des différentes molécules. Pour les molécules de dernière génération, après administration orale, l'absorption est en général rapide, le pic de concentration (C_{max}) est obtenu en 1 à 3 heures, et la demi-vie est très prolongée. De ce fait, les produits de deuxième génération se prêtent, le plus souvent, à une prise unique quotidienne. Dans l'ensemble, les antihistaminiques de dernière génération ont une liposolubilité beaucoup plus faible que les molécules plus anciennes, ce qui contribue à diminuer leurs effets secondaires, en particulier la somnolence.

Classiquement, leur principal mode d'action est le blocage, par antagonisme spécifique et compétitif, des récepteurs histaminergiques H1 situés au niveau des bronches, des vaisseaux et de l'intestin. Des progrès récents dans la compréhension des mécanismes d'action pharmacologique de ces médicaments ont conduit à requalifier les antihistaminiques H1 en agonistes inverses plutôt qu'en antagonistes des récepteurs.² Ils agissent, en effet, en stabilisant le récepteur H1 sous sa forme inactive plus qu'en bloquant l'accès de l'histamine au récepteur. Les antihistaminiques H1 sont aussi, pour la plupart, capables d'inhiber la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles.³

Les antihistaminiques de dernière génération ont généralement des effets anti-inflammatoires élargis, en rapport avec différentes propriétés originales. Elles concernent la libération de médiateurs inflammatoires, la migration et le recrutement de cellules de l'inflammation, la diminution d'expression des molécules d'adhésion et l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires ou immunorégulatrices. Elles sont indépendantes du blocage des récepteurs H1 et ont surtout été décrites *in vitro*.² Elles concernent, à des degrés divers, selon les molécules : l'inhibition de l'afflux et de la survie des éosinophiles, la freination de la production de cytokines impliquées dans leur survie, la diminution de l'expression des molécules d'adhésion comme l'ICAM1.

L'activité des antihistaminiques peut être évaluée au niveau de la peau, de la muqueuse respiratoire et des vaisseaux. Au niveau de la peau, ils inhibent la triade de Lewis (prurit, érythème, papule) induite par l'allergène ou le chlorhydrate d'histamine. Il est donc nécessaire de les arrêter avant d'effectuer des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate. Le délai d'arrêt varie en fonction de la molécule utilisée : 3 à 4 jours pour la cétirizine et la lorata-

Éducation thérapeutique de l'asthmatique

Philippe Rouzaud, Alain Didier

La prévalence de l'asthme en France est estimée entre 5 et 7 %, ce qui en fait l'une des maladies respiratoires chroniques les plus fréquentes. Les connaissances physiopathologiques de cette pathologie n'ont cessé de progresser au fil des années, permettant, en parallèle, le développement de traitements efficaces et une meilleure approche des facteurs environnementaux impliqués dans le déclenchement des symptômes. Pourtant, les données récentes indiquent que, malgré ces progrès, un grand nombre d'asthmatiques ont des symptômes fréquents altérant significativement leur qualité de vie et nécessitant parfois le recours aux soins d'urgence, voire aux hospitalisations.^{1,2}

Parmi les facteurs expliquant ce constat décevant, on cite souvent la mauvaise observance des traitements et les idées fausses concernant leur utilisation ou la maladie elle-même. Quoi qu'il en soit, ces faits démontrent bien les limites d'une prise en charge qui se bornerait à la seule prescription thérapeutique. Il importe de traiter non pas uniquement la maladie mais le malade dans son ensemble, en tenant compte de sa représentation de la maladie, de sa perception des symptômes, de ses connaissances et de son vécu de l'affection et des traitements, de son entourage mais aussi de ses projets de vie.

L'Organisation mondiale de la santé qui considère l'éducation thérapeutique comme indispensable à la prise en charge des maladies chroniques en donne la définition suivante : « L'éducation thérapeutique est un processus continu, intégré aux soins centrés sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial qui concerne la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le trai-

tement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquiescer et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie. »

Cette définition peut paraître, de prime abord, théorique et complexe. Pourtant, l'éducation thérapeutique, quelle que soit la maladie concernée, s'appuie sur une démarche maintenant bien codifiée et relativement simple qui a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de différentes pathologies chroniques.

Deux recommandations élaborées par l'Anaes ont souligné son intérêt dans la prise en charge de l'asthme de l'adulte et de l'adolescent, et chez l'enfant.^{3,4} Ces recommandations confirment que l'éducation thérapeutique a une efficacité démontrée sur plusieurs critères d'évaluation du contrôle de l'asthme, en particulier les hospitalisations, le recours aux soins d'urgence et les consultations non programmées. Plus récemment, les recommandations de l'Anaes pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents ont rappelé le rôle de l'éducation thérapeutique dans le renforcement de l'observance (niveau de preuve 2).⁵

LES 4 ÉTAPES DE LA DÉMARCHÉ ÉDUCATIVE

L'éducation du patient est un acte thérapeutique à part entière qui répond à des critères précis mais qui doit pouvoir être adapté à chaque patient.⁶ La démarche éducative est un processus complet, personnalisé et continu, qui comprend quatre étapes : – le diagnostic éducatif, qui repose sur un entretien individuel complet et structuré au cours duquel les soignants recueillent les informations nécessaires à concevoir un programme adapté ; ces informations concernent aussi bien la personnalité du

patient (psychologie, potentialités d'apprentissage) et ses conditions de vie (contexte socioprofessionnel, vie quotidienne et projets de vie) que les caractéristiques de sa maladie et de ses traitements ; – le contrat éducatif, qui est la définition avec le patient des compétences qu'il doit acquiescer dans le but de parvenir à mieux gérer sa maladie et à adapter son traitement, en particulier en cas de crise ; – la mise en place d'activités éducatives structurées réparties dans le temps et privilégiant des méthodes pédagogiques interactives, afin de faciliter l'acquisition des compétences prédéfinies ; – l'évaluation des compétences acquises, qui permet de réajuster le programme et d'amener le patient vers des acquis de plus en plus complexes : le diagnostic éducatif, le contrat d'éducation qui permet, en partenariat avec le patient, de hiérarchiser les objectifs à atteindre, la mise en œuvre de la démarche à partir d'activités éducatives structurées et l'évaluation des acquis du patient.

C'est un processus continu qui doit être régulièrement réactualisé en fonction de la progression du patient ou de la survenue d'incidents (exacerbations, hospitalisations...).

LES COMPÉTENCES À ACQUÉIRIR

Selon les recommandations de l'Anaes, le contenu du programme éducatif d'un adulte asthmatique doit permettre à ce dernier d'acquiescer les compétences suivantes : être capable d'évaluer son asthme, comprendre sa maladie, exprimer ses représentations et son vécu de la maladie, connaître les signes précurseurs de la crise et savoir mesurer son débit expiratoire de pointe (DEP). L'asthmatique doit connaître les mécanismes d'action de son traitement, faire la différence entre traitement de fond et traitement de crise, et maîtriser les techniques de prise. Afin de favoriser l'autogestion de son

► traitement, le patient doit être capable d'interpréter les valeurs du DEP et les symptômes ressentis. Il doit savoir contrôler son environnement en repérant et en évitant les facteurs déclenchants des crises, moduler son activité physique en fonction de la pollution. La pratique régulière de l'exercice physique, en fonction de sa tolérance à l'effort, et l'arrêt du tabac doivent aussi être appliqués.

Pour atteindre ces objectifs, les méthodes éducatives doivent privilégier l'interactivité. Le programme doit contenir des éléments d'information, l'apprentissage à l'autogestion de la maladie et la définition d'un plan d'action écrit, c'est-à-dire la conduite à tenir en cas de crise. Les plans d'action écrits individualisés doivent être le plus simple possible (de 2 à 4 composantes) et se baser sur les symptômes ou sur le DEP (valeurs personnelles).⁷ Chez l'adulte comme chez l'enfant, le programme doit aussi s'adresser à l'entourage du patient. L'approche éducative doit être interdisciplinaire et interprofessionnelle et s'inscrire dans la durée. Si le maintien des acquis est favorisé par un suivi médical régulier, il est incontestablement renforcé par un contact éducatif régulier.⁸

Plusieurs méta-analyses confirment l'efficacité de tels programmes. Ainsi, sur 87 étu-

des réunissant 6 090 asthmatiques, l'association programme personnalisé et plan d'action permet une réduction significative des hospitalisations (7,1 contre 11,4 %) et une amélioration de la qualité de vie. Logiquement, ces programmes n'ont pas d'influence sur la fonction respiratoire.^{9,10}

L'acte éducatif est, en règle générale, un processus long et évolutif difficile à dispenser dans le cadre d'une consultation médicale classique (encore que celle-ci puisse être utilisée pour vérifier l'acquisition de certaines compétences gestuelles ou intellectuelles). Cela explique le développement, en France, d'expériences spécifiques comme les centres d'éducation respiratoire et les écoles de l'asthme, ou la mise en place de réseaux de professionnels de santé sur cette thématique. Néanmoins, dans l'avenir, le développement de l'éducation de l'asthme à grande échelle ne paraît possible que par une large diffusion des recommandations, par l'intégration de ce concept à la formation initiale et continue des professionnels de santé et par une véritable reconnaissance institutionnelle de l'acte éducatif.

*Clinique des voies respiratoires
CHU de Toulouse, hôpital Larrey
TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 9
Courriel : didier.a@chu-toulouse.fr*

1. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
2. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358:629-35.
3. Anaes. Éducation thérapeutique du patient asthmatique : adulte et adolescent (juin 2001). *Rev Mal Respir* 2002;19:112-24. www.has-sante.fr
4. Anaes. Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique (juin 2002). www.has-sante.fr
5. Anaes. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents (octobre 2004). www.has-sante.fr
6. Magar Y, D'Ivernois JF. Éducation du patient asthmatique. Nouvelles approches éducatives. *Rev Fr Allergol* 1997;37:342-5.
7. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
8. Ignacio-Garcia JM, Pinto-Tenorio M, Chocron-Giraldez MJ, Cabello-Rueda F, de Ramon-Garrido E. Benefits at 3 years of an asthma education programme coupled with regular reinforcement. *Eur Respir J* 2002;20:1095-101.
9. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001117.
10. Sudre P, Jacquemet S, Uldry C, Perneger TV. Objectives, methods and content of patient education programmes for adults with asthma: systematic review of studies published between 1979 and 1998. *Thorax* 1999;54:681-7.

dine, 15 jours pour le kétotifène. Parmi les antihistaminiques de deuxième génération, la cétirizine et la lévocétirizine sont ceux qui entraînent l'inhibition la plus forte de la réaction cutanée induite par l'histamine.⁴ Il n'est cependant pas évident qu'il existe une relation nette entre l'importance de l'inhibition de la réaction cutanée induite par l'histamine et l'activité en clinique.⁵

Au niveau respiratoire, les antihistaminiques administrés par voie locale ou générale inhibent le bronchospasme induit par l'histamine ou l'allergène.⁶ Ils ont une action bronchodilatatrice modeste chez l'homme, mais leur intérêt dans le traitement de l'asthme, aux doses recommandées, reste très discuté. Ils ne font pas partie des traitements antiasthmatiques référencés dans les recommandations nationales ou internationales de prise en charge de la maladie asthmatique.

Indications thérapeutiques

Rhinites allergiques

Les antihistaminiques sont l'un des traitements les plus classiques de la rhinite allergique, en particulier des formes liées à une hypersensibilité aux pollens, dont l'expression clinique est souvent saisonnière et explosive. D'une manière générale, ils réduisent efficacement le prurit nasal, les éternuements et la rhinorrhée, mais ont un effet sur l'obstruction nasale moins important quoique significatif.⁷ Les antihistaminiques ont pour avantages leur simplicité d'utilisation (le plus souvent en monoprise quotidienne) et un excellent profil de tolérance (pour les produits de deuxième génération). Leur positionnement dans le traitement de la rhinite allergique a récemment été clarifié par le travail du groupe ARIA (Allergic rhinitis and

its impact on asthma).⁸ D'une manière générale, les antihistaminiques sont prescrits aux patients ayant des symptômes intermittents quelle qu'en soit la sévérité ou des formes légères des rhinites persistantes. Ils peuvent être associés aux corticoïdes locaux dans les formes modérées à sévères des rhinites persistantes. Leur prescription est également recommandée s'il existe des symptômes oculaires gênants. Les antihistaminiques ne font pas partie des médicaments recommandés pour le traitement de l'asthme,⁹ mais leur utilisation reste logique dans le cadre de la prise en charge d'une rhinite allergique associée à un asthme, l'amélioration de la rhinite étant susceptible de favoriser le contrôle de l'asthme.^{8,9}

Urticaire aiguë et chronique

Les antihistaminiques réduisent le nombre, la taille et la durée des plaques d'urticaire.² Ils sont efficaces dans l'urticaire aiguë, mais c'est surtout au cours de l'urticaire chronique qu'ils sont au premier plan de la prise en charge.

Les recommandations nationales récentes de prise en charge de l'urticaire chronique confirment la place essentielle que tiennent les antihistaminiques H1 de deuxième génération dans le traitement de cette pathologie.¹⁰ Elles stipulent qu'une urticaire chronique sensible aux antihistaminiques ne nécessite pas d'investigation complémentaire et doit être traitée au long cours par les antihistaminiques H1 de dernière génération.

Autres pathologies allergiques

Les antihistaminiques sont souvent proposés dans la prévention et le traitement des accidents anaphylactiques, par exemple au cours de l'immunothérapie spécifique injectable² et pour la prévention des accidents aux produits de contraste utilisés en radiologie.¹¹ Dans ce domaine, les antihistaminiques, s'ils ont une place dans la prévention ou le traitement des formes mineures de l'anaphylaxie, ne peuvent se substituer, dans la trousse d'urgence, à l'adrénaline, qui reste le traitement de référence des formes graves, en particulier du choc anaphylactique.

Les antihistaminiques sont aussi très largement utilisés dans la prise en charge du prurit associé à la dermatite atopique ou à d'autres types de dermatites prurigineuses. Cette utilisation classique et logique sur un plan physiopathologique ne repose cependant pas sur des preuves cliniques évidentes.²

En revanche, il existe des données cliniques plus solides pour soutenir leur prescription chez les patients ayant une mastocytose, ou des manifestations locales étendues aux piqûres d'insectes.²

Effets indésirables

Les effets indésirables des antihistaminiques sont rares. Des céphalées, des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques (rash, angio-œdème, urticaire) ont été rapportés. Certains antihistaminiques peuvent sti-

muler l'appétit, provoquant parfois une prise de poids.

D'autres molécules possèdent des effets atropiniques, surtout à forte dose (essentiellement les antihistaminiques de première génération et la méquitazine). Ils peuvent s'accompagner de sensation de bouche sèche, viscosité des sécrétions, constipation, tachycardie, troubles de l'accommodation, glaucome par fermeture de l'angle, dysurie, voire rétention aiguë d'urine.

Les effets indésirables les plus importants sont le risque de sédation et de troubles du rythme cardiaque.

Les effets sédatifs (sédation, troubles de la vigilance, diminution de la performance) ne concernent, en principe, que les antihistaminiques de première génération qui passent la barrière hémato-méningée. L'alcool potentialise ces effets. Il faut distinguer la sédation des troubles cognitifs et psychomoteurs, qui sont plus difficiles à identifier. Chez l'enfant, des troubles de l'apprentissage scolaire ont été démontrés avec certains antihistaminiques de première génération. Pour plusieurs raisons (lipophilie plus faible, plus grande dimension moléculaire, charge électrostatique), les antihistaminiques de nouvelle génération (cétirizine et lévocétirizine, ébastine, loratadine et desloratadine, fexofénadine, mizolastine) ne passent pas (ou peu) la barrière hémato-méningée, d'où la diminution ou l'absence d'effets sédatifs. Il existe toutefois de grandes variations individuelles : certains patients peuvent n'avoir aucune somnolence alors que d'autres ont une sédation nette avec les doses habituellement recommandées.

Les effets cardiaques des antihistaminiques ont été décrits avec l'astémizole et surtout avec la terfénadine, conduisant à leur retrait du marché dans plusieurs pays dont la France. Avec ces produits, il a été rapporté une possibilité d'allongement de l'espace QT avec risque de torsades de pointes et de tachycardie ventriculaire, surtout en cas de surdosage. Pour ces deux médicaments, ces effets ont surtout été observés en cas d'associations avec des médicaments qui diminuaient leur catabolisme (érythromycine, josamycine, kétoconazole, itraconazole) ou en cas d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, la présence d'une pathologie sous-jacente, comme un QT long congénital, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie favorisait la survenue de torsades de pointes. Il convient de signaler que ces risques étaient relativement faibles : on a estimé que 100 millions de patients avaient déjà reçu de la terfénadine avant que le premier cas d'arythmie cardiaque sérieuse n'ait été décrit. Une revue générale récente a soigneusement examiné les données concernant les effets cardiaques des cinq derniers médicaments mis sur le marché : desloratadine, ébastine, fexofénadine, lévocétirizine et mizolastine.¹² Les conclusions des auteurs sont que « *ces molécules n'ont pas d'effet cardiaque en pratique clinique et sont très résistantes aux interactions médicamenteuses, tout en conservant une excellente tolérance centrale* ».

Interactions médicamenteuses

Les effets secondaires des antihistaminiques de première génération sont potentialisés par l'alcool, les anticholinergiques et les médicaments dépresseurs du système nerveux central (hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques, analgésiques). Il existe un risque exceptionnel de cytopénie lors de l'association kétotifène et antidiabétiques oraux.

Synthèse

Les antihistaminiques sont très largement utilisés pour le traitement symptomatique des diverses manifestations cliniques de l'hypersensibilité immédiate. Cela est lié au rôle fondamental de l'histamine dans la phase immédiate de la réaction IgE-dépendante mais aussi à l'excellent profil de tolérance des antihistaminiques de dernière génération et à leur simplicité de prescription et d'utilisation.

DÉSENSIBILISATION OU IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DES ALLERGÈNES

Depuis sa description, en 1911 par Noon et Freeman, la désensibilisation, ou immunothérapie spécifique, a été très largement utilisée, par voie sous-cutanée, dans le traitement des allergies respiratoires. Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique ancienne, ce n'est que récemment que ses mécanismes d'action ont commencé à être élucidés, grâce aux progrès dans la connaissance des mécanismes moléculaires de la réaction allergique. Les données les plus récentes indiquent que l'immunothérapie spécifique est susceptible d'agir à différents niveaux de la réaction allergique qui concernent : l'activation des mastocytes et la libération d'histamine, la production d'IgE, l'activation des éosinophiles, l'activation des lymphocytes T et la présentation antigénique aux cellules présentatrices d'antigènes.¹³

Efficacité de l'immunothérapie dans le traitement des maladies allergiques

Rhinite allergique

L'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée est reconnue comme une thérapeutique efficace dans la rhinite allergique. Ainsi dans une revue générale recensant 16 essais méthodologiquement satisfaisants réalisés en simple ou double aveugle contre placebo, et publiés en langue anglaise entre 1966 et 1996, une seule étude rapporte des résultats négatifs.¹⁴ L'efficacité se traduit par une amélioration des symptômes de rhinite et/ou par une diminution de la consommation de médicaments à visée symptomatique. Ces études concernent un nombre limité d'allergènes (pollens de graminées, de bouleau ou d'*Ambrosia*, les acariens et *Alternaria*). Cette revue générale ne concerne que les études portant spécifiquement sur la rhinite allergique, d'autres travaux ont inclus des patients porteurs à la fois d'une rhinite et d'un asthme et confirment ces résultats.¹³

Efficacité dans l'asthme

L'efficacité de l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée dans l'asthme a été confirmée par une méta-analyse régulièrement réactualisée depuis 1995.¹⁵ La dernière version de cette méta-analyse a recensé 75 essais cliniques concernant l'immunothérapie spécifique par voie injectable dans le traitement de l'asthme (3 506 patients) effectués entre 1954 et 2001. Seuls les essais randomisés contrôlés ont été retenus pour l'analyse. Pour l'ensemble des essais retenus, un effet statistiquement significatif en faveur de l'immunothérapie spécifique a été mis en évidence sur les symptômes d'asthme, la consommation de médicaments, l'hyperréactivité bronchique spécifique et non spécifique. Aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la fonction respiratoire, en particulier sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).

Une analyse par sous-groupe d'allergènes a été effectuée chaque fois que cela était possible (en fonction du nombre d'études disponibles par allergène et des critères d'efficacité disponibles dans les essais). Les auteurs confirment l'existence d'un effet positif significatif sur les symptômes d'asthme pour l'immunothérapie spécifique aux acariens et aux pollens, mais non significatif pour les allergènes animaux. L'effet d'amélioration de l'hyperréactivité bronchique spécifique de l'allergène est significatif pour les trois types d'allergènes.

Efficacité dans d'autres affections allergiques

Chez les patients ayant des manifestations anaphylactiques après piqure d'hyménoptère, autre modèle de pathologie IgE-dépendante, l'efficacité de l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée au venin de guêpe ou d'abeille est incontestable avec une efficacité persistant même après l'arrêt du traitement.¹⁶

Des essais sont actuellement en cours dans d'autres types de manifestations d'allergie IgE-dépendante comme l'allergie au latex ou l'allergie alimentaire.¹³ Il est encore trop tôt pour valider l'utilisation de l'immunothérapie spécifique dans ces indications, mais le développement d'autres modes d'administration comme la voie sublinguale (*v. infra*), qui améliore indiscutablement le rapport bénéfice-risque de cette technique, permet d'espérer des avancées rapides dans ces deux domaines.

Développement de la voie sublinguale

Malgré l'efficacité démontrée de l'immunothérapie injectable, la possibilité d'effets secondaires systémiques rares mais parfois graves, la contrainte et l'inconfort que peuvent représenter la nécessité d'effectuer régulièrement des injections ont conduit, depuis plusieurs années, à rechercher d'autres voies d'administration. Après des essais infructueux avec la voie orale, la voie sublinguale a connu en quelques années un développement rapide en raison de sa simplicité d'administration et de l'absence d'effets secondaires graves rapportés.

Aspects pratiques

L'immunothérapie par voie sublinguale consiste à déposer une solution d'allergène sous la langue. La solution doit être gardée en bouche 2 à 3 minutes avant d'être déglutie ou éventuellement recrachée. On utilise, comme pour la désensibilisation injectable, des doses progressivement croissantes, mais la dose maximale utilisée est généralement atteinte en quelques jours (contre quelques semaines par voie injectable). Les doses maximales atteintes pour obtenir l'efficacité sont 100 à 300 fois supérieures à celles utilisées avec la voie injectable. Dans le futur, l'utilisation sous forme de comprimé, au moins pour certains allergènes (acariens, pollens de graminées), devrait encore simplifier la prescription et l'administration.¹⁷

Validation de l'efficacité de la voie sublinguale

Les études disponibles en 2001 avaient conduit les rédacteurs des recommandations ARIA⁸ à valider l'utilisation de la désensibilisation par voie sublinguale chez les patients adultes ou chez les enfants de plus de 5 ans ayant une rhinite allergique. Dans ce document, un niveau de preuve de grade A était retenu en faveur de la désensibilisation sublinguale pour la rhinite allergique saisonnière (enfants et adultes) et pour la rhinite perannuelle chez l'adulte.

Une revue générale portant sur 22 études répondant aux critères de qualité de la base de données Cochrane chez des patients ayant une rhinite allergique, récemment publiée,¹⁸ confirme l'efficacité significative du traitement, à la fois sur les scores symptomatiques et sur les scores médicamenteux.

Une méta-analyse utilisant la méthodologie Cochrane, publiée en 2006,¹⁹ concluait qu'il existe un effet bénéfique de l'immunothérapie spécifique sublinguale dans l'asthme, mais que l'amplitude de cet effet est faible. En revanche, la tolérance est excellente.

Modification de l'histoire naturelle de l'allergie par l'immunothérapie spécifique

À côté de son efficacité sur les symptômes d'allergie, un faisceau d'éléments indiquent que l'immunothérapie spécifique est susceptible de modifier l'histoire naturelle de l'allergie, ce qui est un élément essentiel pour la poursuite du développement de cette technique compte tenu de la prévalence élevée des maladies allergiques, en particulier respiratoire.

La persistance de l'efficacité à l'arrêt de l'immunothérapie spécifique a été mise en évidence. Une étude méthodologiquement satisfaisante²⁰ a démontré que l'effet sur les symptômes d'allergie pollinique de l'immunothérapie spécifique aux pollens de graminées restait comparable, après 3 années, chez les sujets chez lesquels l'immunothérapie était arrêtée par rapport à celui observé chez les sujets poursuivant le traitement. Une autre

POUR LA PRATIQUE

- Les traitements anti-allergiques ont pour cibles spécifiques des acteurs cellulaires ou humoraux de la réaction allergique.
- Les principales indications des antihistaminiques sont la prise en charge de la rhinite allergique et de l'urticaire aiguë ou chronique.
- La désensibilisation est efficace et validée dans le traitement des allergies respiratoires (rhinite et asthme) et dans la prévention secondaire des accidents anaphylactiques aux piqûres d'hyménoptères.
- Les anticorps monoclonaux anti-IgE agissent en empêchant la fixation des IgE spécifiques circulantes sur leurs récepteurs cellulaires, évitant ainsi l'activation cellulaire déclenchée par le conflit allergène-anticorps.

étude²¹ a retrouvé une efficacité significativement persistante dans le groupe ayant reçu l'immunothérapie spécifique sur les symptômes d'allergie pollinique et la consommation médicamenteuse.

Une moindre fréquence d'acquisition de nouvelles sensibilisations aux allergènes de l'environnement chez l'enfant désensibilisé aux acariens est observée.²²

Une réduction du risque d'asthme chez les patients initialement désensibilisés pour une rhinite allergique a également été mise en évidence.²³⁻²⁵

Effets secondaires de la désensibilisation et précautions de bonne pratique

L'immunothérapie spécifique peut s'accompagner d'effets secondaires qui vont des réactions locales et loco-régionales, le plus souvent bénignes, aux réactions anaphylactiques systémiques avec parfois choc anaphylactique, en passant par les réactions syndromiques, sans gravité s'il s'agit d'une crise de rhinite, mais potentiellement beaucoup plus sérieuses lorsqu'il s'agit d'asthme. Dans la méta-analyse précédemment citée,¹⁵ l'incidence des réactions systémiques est estimée à 1 pour 1 250 à 2 206 injections (le plus souvent légère) et l'incidence des décès à 1 pour 1 à 2 millions d'injections. Plusieurs études confirment que l'asthmatique a un risque plus élevé d'avoir des manifestations syndromiques ou systémiques graves, en particulier lorsque l'asthme est non contrôlé ou le VEMS abaissé. Cela justifie les précautions de bonne pratique présentes dans les recommandations internationales :¹⁶ injection réalisée par un médecin après vérification de l'état clinique, surveillance au cabinet au moins une demi-heure après l'injection, disponibilité des moyens thérapeutiques des réactions

anaphylactiques (en particulier adrénaline injectable). Une information du patient du rapport bénéfice-risque est également indispensable. La tolérance de la désensibilisation par voie sublinguale est meilleure que celle de l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée, notamment en termes d'effets secondaires graves ou sévères.²⁶ Les effets secondaires sont essentiellement locaux à type de picotement ou de prurit buccal ou loco-régional (douleurs épigastriques ou troubles du transit). Ils disparaissent, le plus souvent, après quelques jours de traitement.

Indications et pratique de l'immunothérapie

L'indication d'une immunothérapie spécifique est validée chez les patients ayant des manifestations d'allergie respiratoire (rhinite, asthme) et chez les patients ayant eu une manifestation anaphylactique confirmée par enquête allergologique après piqure d'hyménoptère (guêpe ou abeille).^{16, 27}

En pratique, en cas d'allergie respiratoire, deux éléments essentiels sont à prendre en compte dans l'indication de l'immunothérapie spécifique, l'aspect allergologique et la maladie rhinite et/ou asthme, en intégrant alors la gravité et le contrôle de la maladie.

Le rôle du ou des allergènes identifiés par l'enquête allergologique, dans le déclenchement des symptômes d'asthme doit être clairement démontré. La plupart des essais qui ont été effectués avec des extraits allergéniques comportant de multiples familles d'allergènes ont donné des résultats négatifs. Les recommandations de bonne pratique de l'immunothérapie spécifique suggèrent de ne pas réaliser une immunothérapie spécifique avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes.^{16, 27} L'immunothérapie spécifique ne doit donc pas être envisagée si plus de deux allergènes de familles différentes jouent un rôle significatif dans le déclenchement des symptômes chez le patient. L'immunothérapie spécifique ne peut être effectuée que pour des allergènes pour lesquels il existe des essais cliniques bien conduits démontrant une efficacité : acariens, pollens de graminées, de bouleau, d'ambrosie, chat (avec cependant pour ce dernier allergène un niveau de preuve plus faible que pour les précédents).

L'aspect clinique de la maladie est le deuxième élément conditionnant l'indication de l'immunothérapie spécifique. Compte tenu du risque d'effets secondaires, en particulier de bronchospasme notamment lors de la phase de montée des doses, l'immunothérapie spécifique ne peut être envisagée que chez des asthmatiques contrôlés ayant une fonction ventilatoire proche de la normale.

Synthèse

L'immunothérapie spécifique est efficace dans le traitement des allergies respiratoires (rhinite et asthme allergiques) et en cas d'allergie au venin d'hyménoptères.

C'est actuellement le seul traitement susceptible de modifier le terrain atopique et l'histoire naturelle de l'allergie. Ses indications en allergologie respiratoire dépendent du type et du nombre d'allergènes impliqués et de la gravité de la maladie (en particulier lorsqu'il existe un asthme). Le développement depuis une quinzaine d'années de l'immunothérapie par voie sublinguale a permis d'améliorer le rapport bénéfice-risque de cette technique et sa faisabilité, notamment chez l'enfant, ce qui permet d'espérer un développement plus important des indications de l'immunothérapie spécifique.

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-IGE

Les progrès considérables accomplis ces dernières années dans le domaine des biotechnologies permettent de disposer d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre différentes molécules (en particulier des cytokines) impliqués dans la physiopathologie de l'inflammation de maladies chroniques. Un exemple d'application en clinique, avec une efficacité spectaculaire, de ce nouveau type de traitement, est l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-TNF (*anti-tumour necrosis factor*) [infiximab] dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de maladie de Crohn. Dans cette classe thérapeutique, un anticorps monoclonal anti-IgE a été récemment développé, l'omalizumab, dans l'indication asthme sévère allergique.

Mode d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E humaines. Il se lie à toutes les formes circulantes d'IgE au niveau du troisième domaine constant de la chaîne lourde pour former des petits complexes omalizumab-IgE biologiquement inactifs, éliminés par voie urinaire.

Cette liaison empêche la fixation des IgE à leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) présents sur les mastocytes, basophiles, éosinophiles, monocytes-macrophages et cellules dendritiques qui sont les cellules responsables de la cascade allergique. Il en résulte une diminution des concentrations d'IgE circulantes et, secondairement, une diminution progressive du nombre de leurs récepteurs FcεRI.²⁸

Efficacité clinique chez le patient asthmatique

L'efficacité de l'omalizumab a été démontrée dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur 28 semaines concernant 419 patients atteints d'asthme allergique sévère, âgés de 12 à 79 ans, ayant une réduction

de la fonction pulmonaire (VEMS entre 40 et 80 % de la valeur théorique).²⁹ À l'inclusion, les symptômes de l'asthme étaient mal contrôlés en dépit d'une corticothérapie inhalée à fortes doses et d'un bêta-2-agoniste à longue durée d'action. La fréquence des exacerbations de l'asthme nécessitant des cures de corticothérapie systémique a constitué le critère principal d'évaluation. L'analyse après ajustement sur les taux d'exacerbations à l'entrée a montré une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme de 26 % ($p = 0,042$). Les autres critères, pour lesquels une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) en faveur de l'omalizumab a été retrouvée, étaient notamment la réduction des exacerbations sévères (définie par une réduction de la fonction pulmonaire à moins de 60 % de la meilleure fonction pulmonaire individuelle et la nécessité d'une corticothérapie systémique), la réduction des consultations d'urgence dues à l'asthme (comprenant hospitalisations, présentations dans un service d'urgences et consultations non prévues chez le médecin) et l'amélioration de l'évaluation globale par le médecin de l'efficacité du traitement, de la qualité de vie liée à l'asthme, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Une méta-analyse récemment publiée retrouve des résultats comparables à ceux de l'étude précédente.³⁰ Elle confirme l'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique sévère, en permettant par rapport au placebo une réduction de 50 % de la dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés, ou une diminution de 45 % des exacerbations de l'asthme.

Indications du traitement par anti-IgE

L'autorisation actuelle de mise sur le marché de l'omalizumab est réservée à l'asthme allergique sévère en plus du traitement conventionnel. Ce traitement a été intégré dans la mise à jour des recommandations GINA.⁹ Dans l'asthme persistant sévère mal toléré, l'omalizumab est indiqué comme traitement additionnel pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients adultes ou adolescents de plus de 12 ans souffrant d'asthme allergique persistant sévère mal contrôlé. Le caractère allergique de l'asthme doit être établi, et les paramètres ventilatoires doivent être altérés avec un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique. L'efficacité ou l'absence d'efficacité doit être évaluée après 16 semaines de traitement. En cas d'efficacité, il n'y a pas pour l'instant de schéma thérapeutique précis proposé en termes de durée de traitement ou de possibilité d'espacement des injections.

Synthèse

L'omalizumab est donc le premier traitement issu de biotechnologies utilisées en allergologie. Compte tenu de l'efficacité observée dans l'asthme sévère, indication difficile s'il en est, on peut attendre, dans un futur proche des développements de son utilisation dans d'autres domaines de l'allergie IgE-dépendante comme la prévention des accidents anaphylactiques chez les sujets à risque d'accidents sévères, d'origine alimentaire par exemple. ■

SUMMARY Allergic disease treatments: classic and innovative therapeutics

The purpose of this article is to focus on anti-allergic therapies that directly target cellular or humoral actors of the allergic reaction and which are quasi-exclusively dedicated to the treatment of allergic diseases. This leads to successively look at: anti-histamines, classic treatments but in constant improvement, allergen immunotherapy which is experiencing a second life with the validation of the sublingual route and monoclonal anti-IgE antibody, a real new therapeutic class which has demonstrated his efficacy in patients with severe non-controlled allergic asthma.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1339-48

RÉSUMÉ Traitements des maladies allergiques : thérapeutiques classiques et nouvelles

Cet article se propose de faire le point des traitements dont les mécanismes d'action ciblent directement des acteurs cellulaires ou humoraux de la réaction allergique et dont les indications concernent quasi exclusivement la prise en charge des maladies allergiques. C'est ainsi que sont successivement envisagés : les antihistaminiques, thérapeutiques classiques mais en évolution permanente, la désensibilisation ou immunothérapie spécifique qui connaît une nouvelle jeunesse avec l'avènement de la voie sublinguale, et les anticorps monoclonaux anti-IgE, véritable nouvelle classe thérapeutique issue des biotechnologies dont l'efficacité clinique vient d'être démontrée dans l'asthme allergique sévère non contrôlé.

Alain Didier déclare avoir perçu au cours de l'année 2006 des honoraires pour conseil scientifique ou participation à des symposiums de la part des laboratoires pharmaceutiques suivants : AstraZeneca, GSK, Shering-Plough, UCB Pharma, Stallergènes, Novartis.

Laurent Têtu déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M.** Histamine : le rôle du médiateur. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:474-9.
- Simons FER.** Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
- Cuss FM.** Beyond the histamine receptor: effect of antihistamines on mast cells. *Clin Exp Allergy* 1999;29:54-9.
- Grant JA, Riethuisen JM, Moolaert B, De Vos C.** A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine induced whea and flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:190.
- Devillier P, Bousquet J.** Inhibition of the histamine-induced weal and flare response: a valid surrogate measure for antihistamine clinical efficacy? *Clin Exp Allergy* 2007;37:400-14.
- Hamid M, Rafferty P, Holgate ST.** The inhibitory effect of terfenadine and ibuprofen on early and late phase bronchoconstriction following allergen challenge in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;29:259-65.
- Hore I, Georgalas C, Scadding G.** Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2005;35:207-12.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2006). <http://www.ginasthma.com>
- Doutre MS, Joly P.** Les points forts de la conférence de consensus sur la prise en charge de l'urticaire chronique. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:304-7.
- Dewachter P, Mouton-Faivre C.** Prévention des réactions sévères après injection de produits de contraste iodés : revue de la littérature. *J Radiol* 2003;84:535-44.
- Dumoulin M, Martin K, Titier K, Molimard M, Moore N.** Cardiotoxicité des antihistaminiques de seconde génération. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:392-401.
- Magnan A, Romanet S, Boniface S, El Biaz M, Vervloet D.** Immunothérapie spécifique des allergènes. In: *Allergologie*, D. Vervloet et A. Magnan. Paris:Flammarion, 2002.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I.** Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:342-50.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Allergen Immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ.** Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- Didier A.** Future developments in sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:29-31.
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR.** Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002893.
- Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Attallah AN.** Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al.** Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:468-75.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP.** Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2006;61:198-201.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S.** Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
- Grembiale RD, Camporata L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA.** Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *AM J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al.** Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- Novembre E, Galli E, Landi F, et al.** Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G.** The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35:565-71.
- Theodoropoulos DS, Lockey RF.** Allergen immunotherapy: guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:159-66.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al.** Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al.** Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH.** Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003559.

Répertoire (suite de la page 1296)

AUTRES SITES...

www.adlf.org
www.afpada.net
www.afsca.be
www.alcaquebec.marcpinel.com
www.allergienet.com
www.allergique.org

www.allerg.qc.ca
www.aqaa.qc.ca
www.cede-nutrition.org
www.eufic.org
www.gerda-assoc.com
www.foodallergy.org
www.foodallergy.ch

www.natama.fr
www.nutrition-sante.be
www.oasis-allergies.org
www.oivo-crioc.org
www.polleninfo.org
www.prevention-allergies.asso.fr
www.weballergies.com